人工晶状体注册技术审评指导原则

(征求意见稿)

本指导原则旨在为监管部门对人工晶状体产品注册申报资料的技术审评提供技术指导，同时也为注册申请人进行产品注册申报提供参考。

本指导原则系对人工晶状体产品注册申报资料的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。注册人还应依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需详细阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对注册申请人和审评人员的技术指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规和强制性标准的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制订的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

目 录

[一、适用范围 3](#_Toc70417056)

[二、技术审查要点 3](#_Toc70417057)

[（一）监管信息 3](#_Toc70417058)

[（二）综述资料 4](#_Toc70417059)

[1.产品全部制造材料信息 4](#_Toc70417060)

[2.产品的光学设计 5](#_Toc70417061)

[3.产品的结构设计 5](#_Toc70417062)

[4.器械包装描述 6](#_Toc70417063)

[5.适用范围及适用人群 6](#_Toc70417064)

[6.研发背景 6](#_Toc70417065)

[（三）研究资料 6](#_Toc70417066)

[1.风险分析报告 6](#_Toc70417067)

[2.产品技术要求 7](#_Toc70417068)

[3.性能研究资料 8](#_Toc70417069)

[4.生物相容性 12](#_Toc70417070)

[5.灭菌确认 12](#_Toc70417071)

[6.货架有效期研究 13](#_Toc70417072)

[7.临床前动物试验 13](#_Toc70417073)

[8.其他资料 14](#_Toc70417074)

[（四）临床资料 14](#_Toc70417075)

[（五）说明书和标签 14](#_Toc70417076)

[（六）生产制造信息 14](#_Toc70417077)

[三、参考文献 16](#_Toc70417078)

# 一、适用范围

人工晶状体是指植入在眼球内的光学透镜,以取代人眼天然晶状体的光学功能。本指导原则所涉及的人工晶状体通常由主体及支撑部分组成，光学设计包括球面/非球面、环曲面、单焦点/多焦点等，非预装或预装于植入系统中。植入部位包括囊袋内、睫状沟及前房。

对于采用新材料、新设计、新工艺，或具有特殊的用途（如可调节人工晶状体、有晶体眼人工晶状体等）的产品，可参考本指导原则适用部分。

# 二、技术审查要点

# （一）监管信息

1.产品名称及分类编码

本产品中文名称应为通用名称，核心词宜为人工晶状体，如适用，可使用非球面/多焦/环曲面等特征词进一步说明产品特点。进口产品的英文/原文名称应与境外申请人注册地或者生产场所所在国家（地区）取得的医疗器械主管部门允许该产品上市销售的上市批件中一致。

根据2017版《医疗器械分类目录》，产品管理类别为第三类，分类编码为16-07-01。

2.注册单元划分

注册单元的划分应考虑产品的技术原理、结构组成、性能指标、适用范围等因素，举例如下：

（1）主要材料配方不同，原则上应划分为不同的注册单元。

（2）光学设计不同，宜划分为不同的注册单元，如单焦点、多焦点宜划分为不同的注册单元；环曲面、非环曲面宜划分为不同的注册单元。

（3）植入部位不同，宜划分为不同的注册单元，如后房、前房等。

（4）整体结构不同，宜划分为不同的注册单元，如一件式产品、三件式产品等。

（5）因表面处理方式或表面结构不同而影响产品安全有效的，原则上划分为不同的注册单元。

（6）支撑部分（或襻）结构差异导致性能指标不同的，原则上划分为不同的注册单元。

3.型号、规格

明确产品型号、规格信息，涉及字母、数字、符号等内容宜明确具体含义，对于存在多种型号或规格的，宜明确各型号或规格间区别，进口产品的型号规格应与境外上市批件保持一致。

# （二）综述资料

## 1.产品全部制造材料信息

列表给出人工晶状体、保存液（如有）、植入系统（如有）的全部原材料信息，如中英文化学名称、CAS号（如有）、牌号/商品名（如有）。

人工晶状体原材料一般包含引发剂、交联剂、单体、紫外线吸收剂、着色剂等，宜提供结构式、作用及含量，并说明含量含义（如质量百分比）等。明确人工晶状体中聚合物的化学成分信息；适用时，明确原材料在聚合物终产品中的存在形式（如共价结合或物理吸附）。人工晶状体如有涂层处理或表面修饰物质宜明确。

保存液（如有）原材料宜提供各组分含量及作用（含纯水）。植入系统（如有）宜提供各部件名称及对应材质（如聚丙烯）；明确与患者接触的部分，如患者接触部分涂覆有涂层，请提供涂层材料的具体化学名称，或组成成分及比例等。

产品原材料相关资料还包括与人体直接/间接接触的原材料的质量控制标准、入厂测试报告、材料分析证明及安全性数据表（若适用）、供销关系证明文件（如供货质量协议等）和供应商资质证明文件等。如适用，宜包含纯度、杂质水平、理化性能等信息。申请人宜进一步结合相关资料以说明各组分的安全性、有效性。

对于首次应用于人工晶状体产品及保存液的材料或组分，建议予以明确，并提交相关毒理学数据及作为相关医疗器械的临床应用史等支持性资料。

## 2.产品的光学设计

明确人工晶状体的光学设计，如单焦/多焦、球面/非球面/环曲面等，前后表面宜分开描述等。

宜详细说明产品光学设计的理论基础、工作原理等，可提供文献等支持性资料。非球面人工晶状体设计有补偿角膜像差功能的，宜阐述设计原理、设计的球面像差及依据等；多焦点人工晶状体应对选择的远焦点及所有宣称的近焦点，提供选择依据，光学原理，实现方式等。

## 3.产品的结构设计

给出完整设计的叙述性描述。提供人工晶状体的结构示意图（建议工程制图），至少包括正视图、侧视图，并标示重要尺寸，如总直径、主体直径、光学区直径、襻夹角、襻厚度、骑跨高度、拱顶高度等。采用特殊设计的，宜给出局部的典型的放大图示，如人工晶状体立体形貌、襻及主体的边缘、结合处等。说明襻型、定位孔信息等其他必要信息。

提供植入系统（如有）结构示意图，宜包含各分部件、典型的内部或剖面位置、导入头尖端等。宜给出导入头尖端尺寸。各部件连接方式。若植入系统为预装式系统，宜说明人工晶状体的装载位置、固定情况及状态等。

## 4.器械包装描述

提供初包装的材料、尺寸。必要时，提供相关图示及照片。

说明初包装的适用性及灭菌方式。如含有保存液，宜提供初包装的安全性评价资料。

## 5.适用范围及适用人群

根据产品光学特性的不同，进一步细化产品的适用范围及适用人群。

## 6.研发背景

阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，宜提供其国内外上市情况；同时列表比较说明产品与参考产品在工作原理、光学设计、结构组成、原材料、性能指标、植入部位，以及适用范围等方面的异同；并说明选择其作为参考的原因。

# （三）研究资料

非临床研究资料中主要包含风险分析报告、产品技术要求及检验报告、性能研究、生物相容性和毒理学评价、灭菌确认、货架有效期和包装验证等。

## 1.风险分析报告

参照YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》对产品全生命周期进行风险管理，对于危险（源）进行识别，估计和评价相关风险，提供控制风险的措施，监视控制的有效性，并提供相应的风险分析报告。

## 2.产品技术要求

产品技术要求需按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》格式进行编制。

性能指标及检测方法宜结合申报产品实际特性，在非临床研究验证结果的基础上制定，原则上不低于《眼科光学 人工晶状体》YY0290系列行业标准（以下简称为YY 0290标准）。必要时，宜结合申报产品自身特性给出详细描述，并补充制定对产品安全性、有效性有影响的指标和试验方法。

产品技术要求中应明确所采用的检验方法，如引用的标准中含多种检验方法，宜明确所引用的具体方法，如YY 0290中的像质。

光谱透过率/光谱投射比指标应提供波长范围为300nm-1100nm的光谱透过率谱图，用透过百分比对应波长的形式表示。

如产品为非球面光学设计，应制定非球面特征指标及检验方法。

水解稳定性、光照稳定性检验方法中明确实验所采用的具体条件，如温度、光照强度、时间等。

产品技术要求宜提供以下必要信息，建议以附录形式提供，包括并不限于以下内容：人工晶状体及保存液（如有）的原材料成分化学名称、含量及作用；人工晶状体的光学设计信息（前后表面分别描述）、折射率、表面特性及涂层（如有）、光焦度范围及步长，尺寸（骑跨/拱顶高度），结构示意图、襻型、定位孔等。提供植入系统（如有）结构图示、各部件名称及材质（如聚丙烯），涂层信息宜明确。保存于液体环境的人工晶状体宜明确初包装材料、牌号（如有）。

## 3.性能研究资料

（1）通用要求

申请人应提供研究资料，确认终产品符合设计输入要求，符合制造商制定的可接受指标，产品质量可控。

该产品一般适用于YY0290标准，如存在不适用的情形，应说明原因，提供充分的试验数据、相关标准、文献等作为支持性资料。

宜提供产品技术要求中各项指标的确定依据。申请人宜根据研究结果来确定性能指标的接受标准，且不低于YY0290标准的相应规定。对于根据产品特性自定的项目，宜重点提供项目的确定依据。

产品性能的检验方法应采用YY0290标准中的方法。对于该标准未规定具体检测方法或根据产品特性自定的检验方法，应提供采用的原因及理论基础，必要时提供方法学验证资料。

研究报告宜明确实验目的、实验方法及步骤、实验样品批次及基本信息、各项性能可接受标准、样本量及选择依据、数据分析、结果与讨论等，并符合YY0290标准中对试验报告的附加要求。

建议考虑最不利因素，采用代表性样品进行验证研究。验证报告的项目宜包含YY0290标准中规定及产品技术要求中制定的项目。产品的批次量和样本量在满足YY0290标准的基础上，建议根据验证项目考虑不同批次的影响并论述。

（2）光学性能

阐述人工晶状体的光学设计原理并提交符合YY0290标准要求的光学测试报告。对于含有附加光学功能的产品，包含并不限于多焦、像差矫正或改良等，宜给出光学设计的关键指标、检测方法的制定依据、定性定量验证报告等。必要时可于产品技术要求中制定指标。

①光焦度

根据产品光学设计不同，至少给出以下参数的标称值及允差：

光焦度（球面/非球面设计；环曲面设计最高/最低光焦度子午线及等效球镜度；多焦点设计远光焦度）;柱镜度及柱镜轴位（环曲面设计）；附加光焦度（多焦点设计）。

环曲面、多焦点人工晶状体宜结合标称柱镜度、标称附加光焦度范围规定允差，各允差宜符合或优于YY0290.2规定。研究报告中需对验证样品的光焦度、柱镜度及轴位、附加光焦度的选择予以说明，应能代表全部光焦度范围及子午线范围。

②像质

YY 0290.2中给出了两种指标及相应的检测方法，分别是分辨率和调制传递函数（以下简称MTF）。研究报告中宜明确所选择的检测方法，选择依据及相应验证资料。

如采用MTF对像质进行评价，需对模型眼系统加以描述并提供选择依据；明确MTF限值及其确定依据，如适用，需给出经分析计算得出的MTF最大可达值的确定依据及过程。

非球面人工晶状体设计有补偿角膜像差功能的，需明确晶状体设计像差值，提供设计验证资料，同时提供改善像质的相关验证资料。

环曲面人工晶状体可利用补偿透镜整体作为旋转对称的系统进行测试，或对最高和最低光焦度子午线测量MTF，指标均应符合YY0290.2要求。环曲面人工晶状体的设计需有利于降低旋转对像质的影响，建议提供旋转对像质影响的验证资料。

多焦点人工晶状体的像质宜使用MTF的方法评估，需详细阐述最小MTF要求的制定依据，并提供附加光学特性研究资料，包括并不限于偏心和倾斜条件条件下MTF测试，MTF随焦距的响应试验。

对像质进行评价时，宜考虑光学形状(平凸/双凸/凹凸)对像质产生的影响，采用代表性样品分别验证。如包含负光焦度及低光焦度，如适用，宜制定相应的像质要求并进行验证。

③光谱透过率/光谱透射比：

应至少给出波长300nm-1100nm范围内的光谱透过率的记录图示，并与随附文件一致，必要时提供局部放大图示。如涉及色觉影响及降低蓝光辐射伤害，应按照YY YY0290.2-2009要求进行相关验证。

（3）机械性能

如产品含有YY0290标准规定之外的特定部位或区域，宜制定与产品特性及质量控制有关的尺寸及允差。

研究报告中宜提供实验数据列表、平均值及标准差等并进行统计分析。对无明确指标的，如压缩力、压缩力下的轴向位移、接触角、压缩力衰减等，宜先着重阐述指标制定依据。根据产品植入部位的不同应选择不同的加压直径的，应与产品植入部位信息相一致。

（4）物理化学表征

完全萃取及溶出实验应提供溶剂选择的依据及验证资料，原则上选择水溶性和脂溶性两种介质；如需要，宜根据不同目标提取物选择适宜的溶剂。分析方法应满足浓度测定检测限，提供方法学验证资料；不仅要考虑残留单体、交联剂、引发剂、加工杂质等已知成分，还宜对潜在的未知杂质、低聚物副产物、降解产物等进行风险分析，必要时进行定性定量分析；提供各萃取/溶出成分的允许限量的制定依据，建议基于风险评定中患者可接受的总量来确定。

水解稳定性请明确模拟预期使用的年限。如采用加速实验，请明确加速实验的温度和时间，必要时提供温度影响评价资料；针对材料的变化，必要时对水解前后的产品进行拍照比较，推荐使用高倍数的显微镜。建议对降解产物产生的潜在危害进行风险评价，必要时进行定性定量分析。

建议对人工晶状体中潜在的不溶无机物进行识别和评价，明确检验方法及依据。

（5）其他性能研究

①制造商应对终产品细菌内毒素水平进行规定和检测。制造商宜尽可能降低产品上的细菌内毒素水平。如含有分离式植入系统，需对植入系统设定细菌内毒素水平，并提供该限值的制定依据。

②含植入系统的产品，需对植入系统的理化性能、与人工晶状体的配合性能进行验证。

③对于环曲面/多焦点设计等人工晶状体，宜对一定的偏心、倾斜条件进行像质影响的研究，或采用其他能够反映晶状体位置偏离对产品有效性影响的方法，提交研究报告、文献资料等。

④对于声称特殊设计、表面处理或涂层等，请提供验证资料。

⑤适用时，宜考虑与其配合使用的医疗器械之间的相互作用对产品的影响，如粘弹剂、眼内填充物等。

## 4.生物相容性

按照《医疗器械生物学评价和审查指南》的要求进行生物相容性评价。生物相容性评价报告应考虑物理化学实验的结果。依据YY 0290.5-2008，人工晶状体需考虑的生物相容性评价项目至少包括：细胞毒性试验、致敏反应试验、遗传毒性试验、局部植入试验和/或眼植入试验。豁免进行试验的项目宜给出充分理由和论证。

对于含有首次应用于人工晶状体的成分的产品，按照GB/T 16886.1及YY0290.5的要求进行评价和试验项目的选择。对于含有同种异体材料、动物源性材料或生物活性物质等具有生物安全风险的成分的产品，宜按照相关指导原则提交生物安全性评价资料。

宜对人工晶状体及输送系统中与患者直接或间接接触的材料的生物相容性分别进行评价。

## 5.灭菌确认

产品需经终端灭菌，根据产品及初包装的材料选择适宜的灭菌方法，灭菌方法不应损坏产品的性能及包装的功能，无菌保证水平应达到残存微生物污染概率≤10-6。提交灭菌确认报告，明确灭菌工艺（方法和参数）、灭菌确认过程、无菌检验结果等。

如灭菌使用的方法容易出现残留，宜明确残留物信息及采取的处理方法，如处理条件、时间等。如适用，提供残留量随时间变化的曲线。制定残留量限值及检验方法，环氧乙烷（EO）残留量应小于1.25μg/件，2-氯乙醇（ECH）残留量应小于5μg/件，萃取方法应符合YY0290标准的要求，检测及分析方法宜符合GB/T 16886.7的要求。

## 6.货架有效期研究

参考YY/T 0290.6提供货架有效期的验证方案及验证报告。如实时稳定性实验未完成，宜提供阶段性报告。验证项目至少包含YY/T 0290.6中项目，验证过程宜能够代表产品预期储运过程中的最不利条件。宜记录并分析偏离情况及对验证结果的影响及分析论述（如有）。

特别提出：（1）如产品含有负光焦度，验证样品应涵盖负光焦度范围；（2）如产品经表面改性，验证项目需包含表面性能测试项目；（3）不同初包装的产品需分别进行验证；（4）如含有植入系统，宜关注植入系统的材料稳定性、与人工晶状体的化学及机械相互作用、输送性能验证等；（5）如果产品声称有特殊设计，宜考虑其稳定性的变化。

## 7.临床前动物试验

必要时，建议选取合适的动物模型进行眼内植入动物实验以评估申报产品的有效性及安全性。申请人需说明所选用动物种类的适用性并提供支持性资料，说明动物模型、动物样本量、观察周期、观察时点、对照样品、观察指标等动物实验设计要素的确定依据。完整的动物实验观察指标主要包括人工晶状体周围组织的组织学检查结果及动物全身反应结果等。

## 8.其他资料

对于含有保存液的产品，宜提供初包装安全性研究资料，如理化性能、生物相容性评价、初包装与产品的相互作用等。

如适用，宜提供其他对产品安全性、有效性有影响的临床前验证资料。

# （四）临床资料

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》及相关的文件要求提交临床评价资料。

对于通过临床试验进行临床评价的，应当按照《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求，参考《人工晶状体临床试验指导原则》开展临床试验。

申请人如提供境外临床试验数据作为临床评价资料，需符合《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的相关要求。

# （五）说明书和标签

产品说明书需按照《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）的要求制订。

按照YY/T 0290.4要求在包装上标注所要求的信息内容。如随附光焦度为20D的人工晶状体或同等物的光谱透过率谱图，应与产品技术要求保持一致。明确产品储运温度，并与稳定性研究资料相符合。

# （六）生产制造信息

结合生产工艺流程图描述各个生产过程，注明关键工序、特殊过程及过程控制点；明确加工助剂及小分子残留控制情况，经风险分析后适用的，宜在产品技术要求中制定限值。

对于注册申请人自行合成产品聚合物胚体的，宜提供工艺验证报告，如原材料提纯、聚合工艺、加工工艺，表面处理工艺及作用、残留单体及副产物去除等。提供聚合后半成品质量控制要求。

# 三、参考文献

1. 《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第680号）
2. 《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）
3. 《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）
4. 《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号）
5. 《医疗器械注册申报资料要求及说明》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号附件4）
6. 《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号）
7. 《医疗器械注册单元划分指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号）
8. 《医疗器械通用名称命名指导原则》(国家药品监督管理局通告2019年第99号)
9. 《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则(2017年修订版)》 (国家食品药品监督管理总局通告2017年第75号)
10. 《医疗器械生物学评价和审查指南》（国家食品药品监督管理局通告2007年第345号）
11. 《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）
12. 《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017年修订版）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第224号）
13. 《产品技术要求编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）
14. 医疗器械注册单元划分指导原则的通告（2017年第187号）
15. YY 0290 眼科光学 人工晶状体系列标准
16. YY/T 0942-2014 眼科光学 人工晶状体植入系统
17. GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准
18. ISO11979 系列国际标准